

Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto y TBC miliar

Carmelo Dueñas, Jorge Ortega, Paulina Ojeda

El síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRAA) es la principal causa de muerte en pacientes con tuberculosis (TBC) miliar. A pesar de ello, en la literatura sólo se encuentran 40 casos descritos con tal asociación. Revisamos 32 casos de TBC miliar fallecidos en el Hospital Santa Clara de Santafé de Bogotá entre 1980 y 1990, a los cuales se les practicó autopsia. Veinte reunieron criterios clínicos, paraclínicos, radiológicos, hemodinámicos, ventilatorios y patológicos para el diagnóstico de SDRAA. El promedio de edad fue de 61 años, 13 hombres (65%) y siete mujeres. Siete pacientes tenían factores de riesgo (35%) como diabetes, alcoholismo o tratamiento con glucocorticoides. Los síntomas más frecuentes fueron disnea (65%), tos (60%), fiebre (55%), expectoración (50%) y pérdida de peso (40%). Al examen físico lo más frecuente fue dificultad respiratoria, cianosis, hepatomegalia, condensación, ictericia y compromiso neurológico. En los paraclínicos se encontró anemia (50%), hipoalbuminemia (45%), leucopenia (35%), trombocitopenia (20%). Radiológicamente el patrón más frecuente fue el miliar (65%), con superposición con otros como cavitación (35%), derrame pleural (30%). El aislamiento del bacilo tuberculoso premortem se logró sólo en siete pacientes. A pesar del hallazgo radiográfico, únicamente en tres pacientes se sospechó TBC miliar y el diagnóstico

premortem únicamente se hizo en 35%, siendo los diagnósticos más frecuentes sepsis y neoplasias. En autopsia se evidenció compromiso hepático (65%), esplénico (50%), renal (35%), ganglionar (35%) y de médula ósea (30%).

La presente es la serie más grande de TBC miliar con SDRAA informada en la literatura. Siendo la TBC miliar de las causas de SDRAA susceptible de curación, deben emplearse todos los medios diagnósticos al alcance, incluso los invasivos, ya que el factor de peor pronóstico es la demora en el diagnóstico. Más aún teniendo en cuenta que la TBC miliar es una entidad paucibacilar y que muchas veces cursa con patrones clínicos y radiológicos atípicos sugiriéndose que ante todo SDRAA sin causa conocida, debe sospecharse TBC miliar.

INTRODUCCION

En 1927 William Osier hizo la primera descripción patológica de un edema pulmonar diferente al producido por falla cardíaca y cuyo líquido parecía ser suero (1). Sólo en 1967 Asbaugh y Petty presentaron una entidad diferente al edema pulmonar cardiogénico a la cual denominaron síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRAA). Múltiples estudios posteriores han establecido criterios y patrones clínicos, radiológicos, histopatológicos y hemodinámicos (2-13). En los últimos 25 años se han informado múltiples factores desencadenantes o predisponentes de SDRAA. Los más frecuentes son la sepsis, infecciones de todo tipo, drogas y más de 40 agentes inhalados (2-11).

Autores como Fraser y Paré (14) afirman que el SDRAA es la principal causa de muerte en pa-

Dr. Carmelo Dueñas Castell: Neumólogo, Hospital Santa Clara, Profesor Universidad de Cartagena; Dr. Jorge Ortega Jaramillo: Neumólogo, Hospital Santa Clara; Dra. Paulina Ojeda León: Jefe de Patología Hospital Santa Clara, Escuela Colombiana de Medicina.

Solicitud de separata al Dr. Dueñas.

cientes con TBC miliar. La presente revisión de 20 casos es la mayor casuística informada hasta el momento y se acompaña de una resumida revisión de la literatura existente al respecto.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los archivos de patología del Hospital Santa Clara de Bogotá. Se seleccionaron todos los casos con diagnóstico de TBC miliar por autopsia presentados entre 1980 y 1990. De 32 casos de TBC miliar se documentó SDRAA en 20 pacientes. Estos 20 pacientes reunían los criterios clínicos e histopatológicos de SDRAA (1-11).

RESULTADOS

La edad promedio de los 20 pacientes con TBC miliar y SDRAA fue de 61 años. Trece pacientes eran hombres (65%). Siete pacientes (35%) tenían factores de riesgo como diabetes, alcoholismo, tratamiento crónico con glucocorticoides. Los síntomas más frecuentes fueron: disnea (65%), tos (60%), fiebre (55%), expectoración (50%) y pérdida de peso (40%). Al examen físico los hallazgos más frecuentes fueron: dificultad respiratoria (70%), cianosis (40%), hepatomegalia (35%), signos de condensación (30%), ictericia (25%), y compromiso neurológico (15%). Los exámenes paraclínicos mostraron: anemia (50%), hipoalbuminemia (45%), leucopenia (35%), trombocitopenia (20%) y alteraciones de la coagulación (20%). Radiológicamente el patrón más frecuente fue el miliar (65%), superpuesto con otros como cavitación (53%) y derrame pleural (30%) (Tabla 1). A pesar del hallazgo radiográfico, apenas en tres pacientes (15%) se sospechó inicialmente la TBC miliar. El diagnóstico premortem sólo se hizo en 35% siendo los más frecuentes la sepsis y neoplasias (Figura 1). El aislamiento del bacilo tuberculoso premortem se logró únicamente en seis pacientes (30%) (Tabla 2).

En autopsia el compromiso por TBC se documentó más frecuentemente en hígado (65%), bazo (50%) y riñón (35%) (Tabla 3). Los 20 pacientes presentaron los característicos hallazgos de SDRAA en autopsias, los cuales se resumen en el diagnóstico patológico de daño alveolar difuso (DAD).

Tabla 1. Hallazgos radiológicos en 20 casos de TBC miliar y SDRAA. Hospital Santa Clara, 1980-1990.

Hallazgo	No.	%
Infiltrado miliar	13	65
Infiltrado reticular	1	5
Infiltrado reticulonodular	1	5
Condensación neumónica	2	10
Derrame pleural	6	30
Cavitación	7	35

Tabla 2. Aislamiento del bacilo tuberculoso premortem, según el origen de la muestra, en pacientes con TBC miliar y SDRAA, Hospital Santa Clara, 1980-1990.

Origen	No.	%
Espuito	3	15
Líquido pleural	1	5
Líquido ascítico	1	5
Líquido articular	1	5
Sin aislar bacilo	14	70

Tabla 3. Compromiso patológico extrapulmónar de la TBC en 20 casos de TBC miliar y SDRAA, Hospital Santa Clara, 1980-1990.

Organo	No.	%
Hígado	13	65
Bazo	10	50
Riñón	7	35
Ganglios	7	35
Médula ósea	6	30
SNC	4	20
Suprarrenales	4	20
Hueso	4	20
Tracto digestivo	3	15

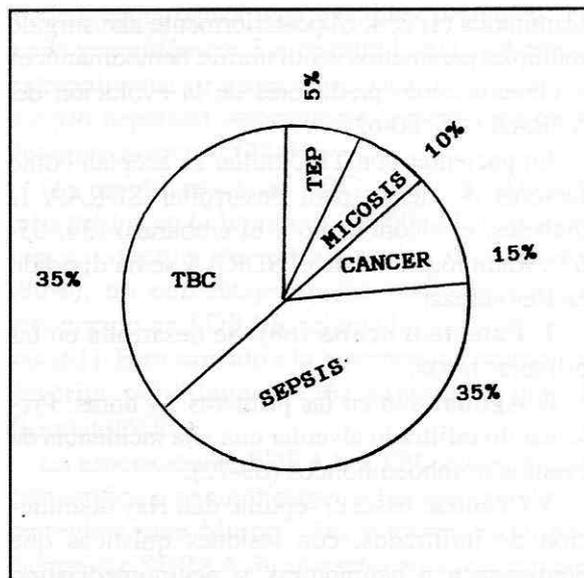


Figura 1. Diagnóstico premortem en 20 casos de TBC miliar y SDRAA, Hospital Santa Clara, 1980-1990.

DISCUSION

La TBC miliar es la diseminación hematogena de micobacterias manifestada por tubérculos viscerales sistémicos, del tamaño de una semilla de millo (1 a 2 mm). En el siglo XIX era una enfermedad de niños, pasando luego a ser más frecuente en ancianos y adultos jóvenes (14) y con una relación hombre-mujer de 2:1 (14-16).

Como en nuestro estudio, la literatura describe el alcoholismo, el uso de glucocorticoides, diabetes y el embarazo como factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (14-16) y como dato anecdótico se mencionan las dietas con exceso de hierro como predisponentes (17, 18).

Aunque es generalmente insidiosa (19, 20), la TBC miliar presenta como síntomas principales: debilidad (92 a 95%), pérdida de peso, fiebre y tos (61 a 95%) (14-20). Lo más frecuente al examen físico es encontrar fiebre, taquicardia y taquipnea entre 60 y 96% de los pacientes. Los tubérculos coroides se describen en 70 a 91% (19-23) en niños, pero en adultos apenas llegan al 5 o 21% e inclusive no se describen en varias series (18, 24) atribuyéndose esto a negligencia en su búsqueda en pacientes con enfermedades debilitantes (23-25).

Mientras la TBC pulmonar cursa con leucocitosis y trombocitosis (26), la TBC miliar se asocia más con leucopenia, trombocitopenia y anemia (19, 20, 26, 27), hallazgo similar al de nuestra revisión y que ha llevado a algunos a postular una posible aplasia medular (28-30). La TBC miliar puede cursar con alteraciones de la coagulación hasta coagulopatía de consumo en 3% (20), de mal pronóstico y precediendo al SDRAA (31-34). Las alteraciones hematológicas, que debieran hacer sospechar TBC miliar, muchas veces llevan a diagnósticos errados de sepsis o síndromes paraneoplásicos como en algunos de nuestros pacientes.

Mientras que la literatura describe la ictericia como un hallazgo ocasional y el aumento de la fosfatasa alcalina como muy frecuente (30 a 80%) (35-37), en nuestro estudio la ictericia se presentó en 25% y la elevación de fosfatasa alcalina apenas se dio en dos pacientes. Otras alteraciones como la hipercalcemia, hiponatremia, síndrome de secreción inadecuada de ADH (38) no se documentaron en nuestros pacientes.

Se han descrito alteraciones en la difusión con disminución de los volúmenes pulmonares a consecuencia de la TBC miliar (39). Algunos estudios sugieren que los glucocorticoides promueven la recuperación de tales alteraciones, pero en la actualidad se acepta que originan pocos beneficios a largo plazo (40). El típico patrón radiológico de la TBC miliar se encuentra entre 52 y 70% (19, 41). Después de la diseminación hematogena pueden pasar tres semanas antes que los tubérculos sean visibles radiológicamente, además el patrón miliar no es patognomónico de TBC miliar; Felson recopiló 40 causas de infiltrado miliar (42). Como en la presente revisión, Martens (18) describe presentaciones atípicas, compromiso pleural, ganglios mediastinales, neumotorax o neumomediastino (43, 44) y cavitación, que hacen aún más difícil la sospecha diagnóstica. Las lesiones pueden comenzar a desaparecer a las dos semanas de tratamiento, pero pueden tardar hasta dos años, especialmente en ancianos (15, 16, 18, 19, 41, 45).

El diagnóstico de TBC miliar se basa en evidencia radiológica y bacteriológica, ambas igual-

mente difíciles. Mientras el esputo es positivo en 20 a 33% (15, 16, 18) y con el cultivo aumenta a 56 o 62%. En nuestra revisión sólo 15% tuvo esputo positivo demostrando que esta es una entidad paucibacilar. En líquidos y serosas la positividad varía entre 6 y 10%, hasta 33% con cultivos (16, 18-20, 45).

La biopsia de médula ósea demuestra granulomas entre 50 y 100% cuando antes era sólo de 16 a 33% (15,46-48) por lo cual se sugiere en pacientes con coagulopatías. La biopsia hepática tiene el inconveniente de mostrar granulomas difíciles de diferenciar de entidades como la sarcoidosis, brucelosis, histoplasmosis, paludismo, mononucleosis, linfoma, sífilis y lepra (15, 18, 49, 50), sin embargo, hace diagnóstico entre 75 y 100% (18-20). La fibrobroncoscopia con lavado, cepillado y biopsia transbronquial logra diagnóstico en 83 a 86% (51-56). Otros procedimientos como la aspiración transtraqueal y el cepillado bronquial sin broncoscopio han caído en desuso (57, 58).

En 1946 Chapman (59) presentó 63 autopsias de pacientes con TBC miliar, estableciendo que la taquipnea con cianosis era la más frecuente forma de muerte en estos pacientes. Podemos asumir que tales pacientes fallecieron de lo que en 1967 Asbaugh y Petty (2) denominaron síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRAA).

Entre los múltiples desencadenantes del SDRAA los más frecuentes son: sepsis, neumonía nosocomial, contusión pulmonar, aspiración gástrica, fracturas, politransfusiones, pancreatitis, hipotensión prolongada y cirugía cardiopulmonar (1, 60). De nuestros 20 casos ninguno presentó estas u otras entidades diferentes a la TBC miliar, que explicase el SDRAA. La edad promedio de presentación del SDRAA es entre la tercera y cuarta décadas de la vida (61), muy diferente a nuestra serie con un promedio de 61 años. El SDRAA afecta más de 1.500 personas por año (62, 63), a pesar del desarrollo tecnológico, la mortalidad sigue por encima de 50% que cuando se asocia la falla renal o hepática aumenta hasta 90 y 100% (64). Definido como un cuadro de progresiva insuficiencia respiratoria con hipoxemia rebelde al manejo, infiltrados radiológicos y distensibilidad

disminuida (1, 2, 4, 6) posteriormente han surgido múltiples parámetros ventilatorios, hemodinámicos y clínicos como predictores de la evolución del SDRAA (1-6, 60-62).

En pacientes con TBC miliar se aceptan como factores de riesgo para desarrollar SDRAA la diabetes, el alcoholismo y el embarazo (34, 65-67). Radiológicamente el SDRAA se ha dividido en tres etapas:

1. Latente u oculta (68). Se desarrolla en las primeras horas.

2. Aguda: aún en las primeras 24 horas. Presentando infiltrado alveolar con alta incidencia de eventos tromboembólicos (69-72).

3. Crónica: hasta el séptimo día. Hay disminución de infiltrados, con lesiones quísticas que predisponen a neumotorax y neumomediastino (69, 70, 73). De nuestros 20 pacientes podemos anotar que 16 (80%) evolucionaron a la etapa aguda y los cuatro restantes permanecieron en fase latente. De los 16 pacientes en fase aguda, tres progresaron a la crónica desarrollando complicaciones como neumotorax bilateral secundario a lesiones quísticas.

La característica patológica del SDRAA es el daño alveolar difuso (DAD), el cual ha sido dividido en tres etapas: exudativa, proliferativa y fibrosante (8, 9). Las lesiones vasculares pulmonares con vasoconstricción, edema intersticial, tromboembolismo y obliteración fibrosa son reportadas con gran divergencia (70-72). Para algunos la lesión vascular más frecuente es el tromboembolismo que asume patrones inusuales, subpleurales y predispone a neumotorax (70, 71, 74, 75). En nuestra serie no encontramos tromboembolismo pulmonar. El secuestro pulmonar de plaquetas ocurre en SDRAA y se le atribuye un papel destructivo. Está por demostrar si son el gatillo inicial o sólo un acompañante del SDRAA (70, 76).

Los mecanismos de inicio del SDRAA podrían resumirse en que la lesión inicial (sepsis, trauma, TBC, etc.) activa el complemento, origina secuestro intrapulmonar de neutrófilos, origina daño endotelial pulmonar, y junto a los macrófagos orquestan otros eventos que potencian el daño

hístico (endotoxinas, neuropéptidos, derivados del ácido araquidónico). La magnitud de la disfunción extrapulmonar (translocación bacteriana, falla renal y/o hepática) determinaría la perpetuación y deterioro posterior (77-81).

De los 40 casos de TBC miliar y SDRAA informados en la literatura (56-60) 32 se asociaron a coagulación intravascular diseminada (80%), un porcentaje mucho más alto que el reconocido en SDRAA originado por otras causas (61). Esto sumado a la hipertensión pulmonar descrita por algunos (56) sugiere un papel fisiopatológico.

La asociación de SDRAA y TBC miliar es tan catastrófica y paradójicamente tan susceptible de corregirse, que Murray (28) sugiere que en pacientes con SDRAA sin aparente causa precipitante debe considerarse el inicio de terapia antituberculosa empírica, en espera de resultados de estudios como las biopsias de médula ósea, hepática o transbronquial. En nuestra serie de 20 pacientes, sólo 35% tenía diagnóstico premortem de TBC miliar. Siendo la demora en instaurar tratamiento el factor de peor pronóstico, la sugerencia de Murray sobre la terapia empírica, en nuestro medio donde la TBC es tan frecuente, debe tenerse siempre en mente.

SUMMARY

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is the main cause of death among patients with miliary tuberculosis; despite this well known fact there are only 40 cases reported in the literature with this association. In a 10-year period (1980 to 1990) 32 deaths caused by miliary tuberculosis at the Hospital Santa Clara of Bogotá, Colombia, all of them with postmortem examination, occurred and are the subject of this report. Among them, 20 cases fulfilled clinical, paraclinical, radiological, hemodynamical, ventilatory and pathological criteria for diagnosis of ARDS. A minute discussion of epidemiological and clinical characteristics of this association is made.

REFERENCIAS

1. **Matthay MA.** The adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 575-580.
2. **Asbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al.** Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; **2**: 319-323.
3. **Petty TL, Asbaugh DG.** The adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1971; **60**: 233-239.
4. **Murray JF, Matthay Ma, Luce JM, Flick MR.** An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**: 720-723.
5. **Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, et al.** Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; **98**: 593-597.
6. **Petty TL.** Adult respiratory distress syndrome: Definition and historical perspective. *Clin Chest Med* 1982; **3**: 3-7.
7. **Greene R.** Adult respiratory distress syndrome: Acute alveolar damage. *Radiology* 1987; **163**: 57-66.
8. **Katzenstein AL, Askin FB.** Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia: WB Saunders. 1990: 9-57.
9. **Katzenstein AL, Bloor C, Liebow A.** Diffuse alveolar damage. The role of oxygen, shock, and related factors. *Am Pathol* 1976; **85**: 210.
10. **Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, et al.** Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1976; **114**: 267-284.
11. **Fein A, Wiener-Kronish JP, Niederman M, Matthay MA.** Pathophysiology of the adult respiratory distress syndrome. What have we learned from human studies? *Crit Care Clin* 1986; **2**: 429-453.
12. **Yazdi AM, Tomaszefski JF, Yagan R, Kleinerman J.** Regional alveolar damage (RAD). A localized counterpart of diffuse alveolar damage. *Am J Clin Pathol* 1989; **92**: 10-15.
13. **Tomaszefski JF.** Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 583-619.
14. **Auerbach O.** Acute generalized miliary tuberculosis. *Am J Pathol* 1944; **20**: 121.
15. **Gelb AF, Leffler C, Brenin A, et al.** Miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; **108**: 1327-1333.
16. **Dueñas CC, Ojeda LP, Ortega JJ.** Tuberculosis miliar. Correlación clinicoradiopatológica en autopsias. *Act Med Col* 1990; **155**: 252.
17. **Charlton RW, Bothwell TH, Settel HC.** Dietary iron overload. *Clin Haematol* 1973; **2**: 383-403.
18. **Maartens G, WiUcox PA, Benater SR.** Miliary tuberculosis rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990; **89**: 291-296.
19. **Sahn SA, Neff TA.** Miliary tuberculosis. *Am J Med* 1974; **56**: 495-505.
20. **Munt RW.** Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: With a clinical review in 69 american adults. *Medicine* 1972; **51**: 139.
21. **Debre R.** Miliary tuberculosis in children. *Lancet* 1952; **2**: 545.
22. **Lincoln EM, Hould F.** Result of specific treatment of miliary tuberculosis in children. A followup study of 63 patients with antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1959; **261**: 113.
23. **Mazabal F JR.** Choroidal tubercules. A neglected sign. *JAMA* 1967; **200**: 374.
24. **Grieco H, Chmel H.** Disseminated tuberculosis as a diagnostic problem. *Am Rev Respir Dis* 1974; **109**: 555-560.
25. **Slavin RE, Welsh TJ, Pollack AD.** Late generalized tuberculosis: A clinical and pathological analysis of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine* 1980; **59**: 352-366.
26. **Twomey JJ, Leave UBS.** Leukemoid reactions to tuberculosis. *Arch Intern Med* 1965; **116**: 121.
27. **Paulley JW.** Blood changes associated with disseminated tuberculosis. *Br Med J* 1954; **2**: 411.
28. **Katzen H, Spagnolo V.** Bone marrow necrosis from miliary tuberculosis. *JAMA* 1980; **244**: 2438-2439.
29. **Hunt BJ, Andrews V, Pettingale KW.** The significance of pancytopenia in miliary tuberculosis. *Postgrad Med J* 1987; **63**: 801-804.
30. **Bagby GC, Gilbert DN.** Suppression of granulopoiesis by T Lymphocytes in two patients with disseminated mycobacterial infection. *Ann Intern Med* 1981; **94**: 478-481.

31. **Rodríguez Erdman F.** Bleeding due to increased intravascular blood coagulation: hemorrhagic syndromes caused by consumption of bloodclotting factors (consumption-coagulopathies) *N Engl J Med* 1965; **273**: 1370.
32. **Golfine ID, Schachter H, Barclay WR, Kingdon HS.** Consumption coagulopathy in miliary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1969; **71**:775-777.
33. **Glasser RM, Walker RI, Herion JC, Hill C.** The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med* 1970; **125**: 691-695.
34. **Murray HW, Tuazon Cu, Kirmani N, Sheagren JN.** The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Chest* 1978; **73**: 37-43.
35. **Curry FJ, Alcott D.** Tuberculous hepatitis with jaundice. Report of two cases. *Gastroenterology* 1955; **28**: 1037-1042.
36. **Shade Y, Hayashi T, Sumiyoshi A, Aburaya M, et al.** Miliary tuberculosis presenting as fever jaundice with hepatic failure. *Hum Pathol* 1991; **22**: 92-94.
37. **Bowry S, Chan Ch, Weiss H, et al.** Hepatic involvement in pulmonary tuberculosis. Histologic and functional characteristics. *Am Rev Respir Dis* 1970; **101**: 941-948.
38. **Chung DK, Hubbard WW.** Hyponatremia in untreated active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969; **99**: 595.
39. **Isaacs RD, Nicholson GE, Holdaway IM.** Miliary tuberculosis with hypercalcemia and raised vitamin D concentrations. *Thorax*; 1987;**42**:555-556.
40. **Williams HJR, Yoo OH, Kane C.** Pulmonary function in miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; **107**: 858-860.
41. **Poudloot At, Achtar AJ, Doughs AC, Home NW.** Miliary tuberculosis in adults. *Br Med J* 1969; **2**: 273.
42. **Felson B.** Acute miliary diseases of the lung. *Radiology* 1952; **59**: 32.
43. **Narang RK, Kumar S, Gupta A.** Pneumothorax and pneumomediastinum complicating acute miliary tuberculosis. *Tubercle* 1977; **58**: 79.
44. **Peiken AS, LambertaF, SeriffNS.** Bilateral recurrent pneumothoraces: A rare complication of miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; **110**: 512.
45. **Berger HW, Samortin TG.** Miliary tuberculosis: Diagnostic methods with emphasis on the chest roentgenogram. *Chest* 1970; **58**: 586-589.
46. **Heinle EW, Jensen WN, Westerman MD.** Diagnostic usefulness of marrow biopsy in disseminated tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; **91**:701.
47. **BodemCR, HamonyBH, Taylor HM, Kleopfer L.** Granulomatous bone marrow disease. A review of the literature and clinico-pathologic analysis of 58 cases. *Medicine* 1983; **62**: 372-382.
48. **Alvarez S, McCabe WR.** Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston city and other hospitals. *Medicine* 1984; **63**: 25-55.
49. **Wagoner G, Anton At, Gall EA, Schiff L.** Needle biopsy of the liver. Experiences with hepatic granulomas. *Gastroenterology* 1953; **25**: 487.
50. **Guckian JC, Perry JE.** Granulomatous hepatitis: An analysis of 63 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1966; **65**: 1081.
51. **Pant K, Chawla R, Mann PS, Jaggi OP.** Fiberochoscopy in smeamegative miliary tuberculosis. *Chest* 1989; **95**: 1151-1152.
52. **Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, Benatar SR.** Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 1986; **41**: 681-684.
53. **Sahn SA, Levin DC.** Diagnosis of miliary tuberculosis by transbronchial lung biopsy. *Br Med J* 1975; **32**: 667-668.
54. **Burk JR, Viroslav J, Bynum LJ.** Miliary tuberculosis diagnosed by fiberoptic bronchoscopy and transbronchial biopsy. *Tubercle* 1978; **59**:107-109.
55. **Willcox PA, Benatar SR, Potgieter PD.** Use of flexible fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sputum negative pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1982; **37**: 598-601.
56. **Blasco LH, Sánchez TM, Villena V, et al.** Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest* 1991; **99**: 562-565.
57. **Zabala RC, Schoell JE.** Ultrathin needle aspiration of the lung in infections and malignant disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; **123**: 125-131.
58. **Cancer DJ, Schwenk R, Doering PR, Clant M.** Thoracic needle biopsy. Improved results utilizing a team approach. *Chest* 1987; **91**: 813-816.
59. **Chapman CB, Whorton CM.** Acute generalized miliary tuberculosis in adults. A Clinicopathological study base on sixty-three cases diagnosed at autopsy. *N Engl J Med* 1946; **235**: 239.
60. **Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al.** Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; **144**: 124-130.
61. **Ghio AJ, Elliott G, Grapo RO, et al.** Impairment after adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139**: 1158-1162.
62. **Baumgartner JD, Glauser MP, McCutchan JA, et al.** Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* 1985; **59**: 2.
63. **Rinaldo JE, Rogers RM.** Adult respiratory distress syndrome: Changing concepts of lung injury and repair. *N Eng J Med* 1982; **300**: 900.
64. **Bone RC, Fisher CJ, Clemme TP, et al.** A controlled clinical trial of high-dose methprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; **317**: 653.
65. **Heap MJ, Bion JF, Hunter KR.** Miliary tuberculosis and the adult respiratory distress syndrome. *Resp Medicine* 1989; **83**: 153-156.
66. **Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodriguez C.** Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Int Care Med* 1987; **13**: 175-182.
67. **Raimondi AC, Olmedo G, Roncoroni AJ.** Acute miliary tuberculosis presenting as acute respiratory failure. *Int Care Med* 1978; **4**: 207-209.
68. **Greene R, Jantsch H, Bogges C, et al.** Respiratory distress syndrome with new considerations. *Radiol Clin North Am* 1983; **21**: 699-708.
69. **Greene R.** Adult respiratory distress syndrome: Acute alveolar damage. *Radiology* 1987; **163**: 57-66.
70. **Aberle DR, Brown K.** Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 737-753.
71. **Tomashefski JF, Davies P, Boggis C, et al.** The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 1983; **112**: 112-126.
72. **Greene R, Zapol WM, Snider MT, et al.** Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1981; **124**: 593-601.
73. **Johnson TH, Altman AR, McCaffree RD.** Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome treated with positive end expiratory pressure (PEEP). *Clin Chest Med* 1982; **3**: 89-100.
74. **Redline S, Tomashefski JF Jr, Altose MD.** Cavitating lung infarction after bland pulmonary thromboembolism in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 1985; **40**: 915-919.
75. **Bone RC, Francis PB, Pierce AK.** Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med* 1976; **61**: 585-589.
76. **Heffner JE, Sahn SA, Repine JE.** The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome: Culprits or bystanders? *Am Rev Respir Dis* 1987; **135**: 482-492.
77. **Rinaldo JE, Christman JW.** Mechanisms and mediators of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 621-632.
78. **Kreuzfelder E, Joka T, Hein-Otto K, et al.** Adult respiratory distress syndrome as a specific manifestation of a general permeability defect in trauma patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; **137**: 95-99.
79. **Johanson WG, Higuchi J, Woods D, et al.** Dissemination of psudomonas aeruginosa during lung infection in hamsters: role of oxygen-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1985; **132**: 358-361.
80. **Matuschak GM, Rinaldo JE.** Organ interactions in the adult respiratory distress syndrome during sepsis: role of the liver in host defense. *Chest* 1988; **94**: 400-406.
81. **Matuschak GM, Rinaldo JE, Pinsky MR, et al.** Effect of end-stage liver failure on the incidence and resolution of the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1987; **2**: 162-173.